

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 2 月 6 日 (06.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/010168 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/10, A61K 31/438, A61P 1/00, 3/04, 7/12, 11/06, 11/08, 11/14, 15/10, 23/00, 25/04, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07292

(22) 国際出願日: 2002 年 7 月 18 日 (18.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-220919 2001 年 7 月 23 日 (23.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 雅也 (HASHIMOTO, Masaya) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岡本 収 (OKAMOTO, Osamu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

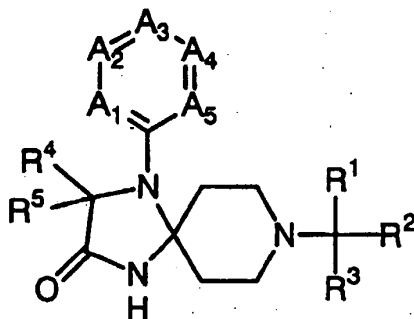
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-OXOIMIDAZOLIDINE-2-SPIROPIPERIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体



[I]

(57) Abstract: A 4-oxoimidazolidine-2-spiropiperidine derivative represented by the general formula [I]: [I] (wherein A₁, A₂, A₃, A₄, and A₅ each represents an optionally halogenated methine group or nitrogen; R¹ and R² each represents lower alkyl, etc.; R³ represents hydrogen or lower alkyl; and R⁴ and R⁵ each represents hydrogen or lower alkyl optionally substituted by hydroxy, etc.) or a salt of the derivative. The compound functions as a nociceptin receptor agonist and is useful as an analgesic, agent for overcoming tolerance to narcotic analgesics, agent for overcoming dependence on narcotic analgesics, analgesia enhancer, antiobesity agent, brain-function ameliorant, schizophrenia remedy, remedy for

degenerative nerve diseases, anxiolytic or antidepressant agent, remedial agent for diabetes insipidus, polyuria remedy, etc.

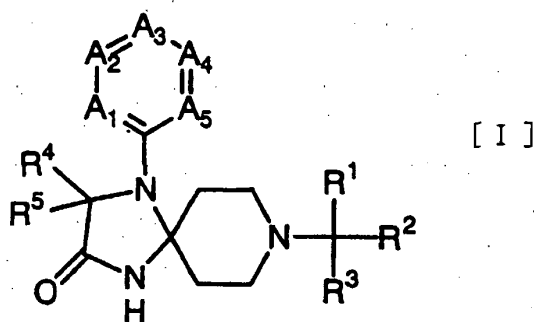
[続葉有]

WO 03/010168 A1



(57) 要約:

一般式 [I]



[式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を表し； R^1 及び R^2 は、低級アルキル基等を表し； R^3 は、水素原子又は低級アルキル基を表し； R^4 及び R^5 は、水素原子、又は水酸基等で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。]で表される4-オキソイミダゾリジン-2-ススピロペリジン誘導体又はその塩に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体作動薬として作用し、鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、退行性神経変性疾患治療薬、抗不安薬若しくは抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬等として有用である。

明 細 書

4-オキシイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において有用な4-オキシイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1の作動薬として作用し、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬（概日リズム障害治療薬）；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬として有用である。

背 景 技 術

ノシセプチン [オーファニン エフキュウ (orphanin FQ) と同一物質] は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは、侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用、細胞興奮抑制作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体を介して痛みや食欲の調節、記憶・学習又は情動機能調節等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、1995年、377巻、532頁；ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、1996年、22巻、455頁；ニューロレポート (Neur

oReport)、1997年、8巻、423頁;ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(Eur. J. Neuroscience)、1997年、9巻、194頁;ニューロサイエンス(Neuroscience)、1996年、75巻、1頁及び333頁;ライフ・サイエンス(Life Sciences)、1997年、60巻、PL15頁及びPL141頁等参照]。

又、ノシセプチン受容体の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されることが知られている[ニューロサイエンス・レターズ(Neuroscience Letters)、1997年、237巻、136頁等参照]。

10 現在知られているノシセプチン又はノシセプチン受容体作動薬の薬理作用としては、

1) ノシセプチンの投与により不安・恐怖に対しての反応性が低下することが示されており[アメリカ合衆国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、1997年、94巻、14854-14858頁]、抗不安作用又は抗うつ作用を持つことが示唆され、

2) ノシセプチンおよびノシセプチン受容体作動薬は、運動抑制、鎮静を生じることが示され[ナウニン-シュミーデベルグ薬理学雑誌(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology)、2001年、363巻、161-165頁、アメリカ合衆国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、2000年、97巻、4938-4943頁]、また体内時計の光同調機能に影響を及ぼすことが知られており[ジャーナル オブ ニューロサイエンス(Journal of Neuroscience)、1999年、19巻、2152-2160頁]、睡眠覚醒サイクル、概日リズムにおける調節的役割が示唆され、

3) ノシセプチン受容体の作動薬は、神経性の炎症に効果があることが知られており(Tips、1997年、18巻、293-300頁)、更には、高活性の鎮痛剤として耽溺性が少ないこと[ネイチャー(Nature)、1995年、377巻、476頁]が示唆され、

4) ノシセプチンは、喘息や慢性気道閉塞症のような炎症時に気道収縮を引き起こすサブスタンスPにより生じる気道収縮を抑制することが知られており [ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド イクスペリメンタル テラピューティクス (Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics)、1998年、285巻、902-907頁]、炎症性気道収縮による呼吸困難の改善又は鎮咳効果が示唆され、

5) ノシセプチンは、陰茎海綿体組織の鬱血を引き起こし、陰茎勃起を生じることが示されている [アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (American Journal of Physiology)、1997年、273巻、E214-E219頁] ことから、勃起機能改善による男性性機能不全の改善が示唆され、

6) ノシセプチンは、消化管運動の促進作用を持つこと [ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、2000年、130巻、1639-1645頁] から、消化管運動低下などの消化管機能障害の改善作用が示唆されている等、各種報告がされている。

したがって、ノシセプチン受容体の作動薬としての作用を有する化合物は、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬（概日リズム障害治療薬）；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬として作用すると考えられる。

一方、ノシセプチン受容体作動薬は、例えば特開2000-128879号公報、ヨーロッパ特許出願公開EP 963987 A2号明細書等に記載されている。これらはいずれも本発明の4-オキシミダゾリン-2-スピロピペリジン誘導体とは構造的に相違する。

又、本発明の4-オキシミダゾリン-2-スピロピペリジン誘導体に類似する化合物としては、例えば国際公開WO 00/34280号パンフレットにノ

シセプチン受容体阻害薬が開示されている。しかしながらWO 00/34280号に記載の化合物は、ピペリジン環を含めた複素環の窒素原子に基-CH(R)-Cy(式中、Cyは、脂肪族炭素環基を表し、Rは、水素原子又は低級アルキル基を表す。)が結合しているに対し、本発明の化合物は、ピペリジン環の窒素原子に分岐アルキル基が結合している点で異なる。更に、WO 00/34280号には、4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体において窒素原子に結合する置換基として特定の分岐鎖状のアルキル基を採用することにより、該化合物がノシセプチン受容体作動薬としての作用を有する旨の内容は示唆されていない。

10 即ち、4-オキソイミダゾリジン環の2位にピペリジンがスピロ結合しており、該ピペリジン環の窒素原子に分岐鎖状のアルキル基が結合しているか、又は窒素原子に直接脂肪族炭素環基が結合している構造を特徴とする化合物は、従来知られておらず、更にこのような分岐鎖を有する4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体がノシセプチン受容体の作動薬として特異的に作用することとも知られていなかった。

本発明は、ノシセプチン受容体の作動薬として作用を有する化合物を提供するとともに、ノシセプチン受容体の作動薬としての薬理作用に基づく鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；
20 パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬（概日リズム障害治療薬）；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又
25 は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬を提供することを目的とする。

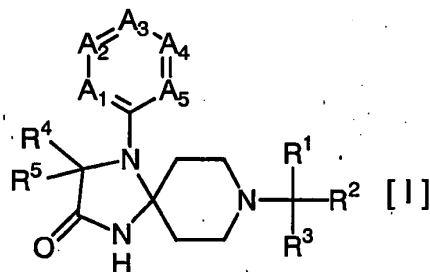
発 明 の 開 示

本発明者らは、ノシセプチン受容体に対し作動薬活性を有する化合物につき鋭意研究を行い、ピペリジン環の窒素原子に特定の分岐アルキル基を有する4-オ

キソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体が文献未記載の新規物質であって、且つノシセプチン受容体の作動薬として特異的に作用することを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成した。

即ち、本発明は、

5 (1) 一般式 [I]



[式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、各々独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を表し；

R^1 及び R^2 は、各々独立して、低級アルキル基を表すか、又は R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに炭素数3～12の脂肪族炭素環基を形成し；

R^3 は、水素原子又は低級アルキル基を表し；

R^4 及び R^5 は、各々独立して、水素原子、又は水酸基若しくはアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。]

15 ジン-2-スピロピペリジン誘導体又はその塩、

(2) A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 が、各々独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である(1)に記載の化合物又はその塩、

(3) A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 が、無置換のメチン基である(1)に記載の化合物又はその塩、

20 (4) R^1 がメチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2,2-ジメチルプロピル基である(1)に記載の化合物又はその塩、

(4') R^1 がメチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2,2-ジメチルプロピル基である(1)～(3)のいずれかに記載の化合物又はその塩、

(5) R^1 がエチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2,2-ジメチルプロピル基である(1)に記載の化合物又はその塩、

25

(5') R^1 がエチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2, 2-ジメチルプロピル基である(1)~(3)のいずれかに記載の化合物又はその塩、

(6) R^3 が、水素原子又はメチル基である(4)又は(5)に記載の化合物又はその塩、

5 (6') R^3 が、水素原子又はメチル基である(4')又は(5')に記載の化合物又はその塩、

(7) R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する炭素原子とともにデカヒドロナフタレンを形成し、且つ R^3 が水素原子である(1)に記載の化合物又はその塩、

10 (7') R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する炭素原子とともにデカヒドロナフタレンを形成し、且つ R^3 が水素原子である(1)~(3)のいずれかに記載の化合物又はその塩、

(8) R^4 及び R^5 がいずれも水素原子である(1)に記載の化合物又はその塩、

15 (8') R^4 及び R^5 がいずれも水素原子である(1)~(7)のいずれかに記載の化合物又はその塩、

(9) R^4 又は R^5 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基で置換されている低級アルキル基である(1)に記載の化合物又はその塩、

(9') R^4 又は R^5 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基で置換されている低級アルキル基である(1)~(7)のいずれかに記載の化合物又はその塩、

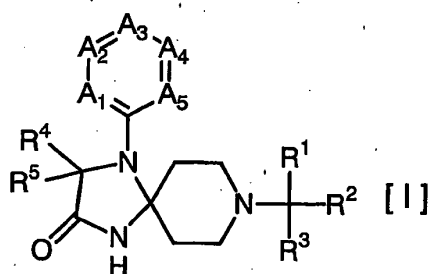
(10) R^4 又は R^5 における低級アルキル基が、メチル基又はエチル基である(9)に記載の化合物又はその塩、

(10') R^4 又は R^5 における低級アルキル基が、メチル基又はエチル基である(9')に記載の化合物又はその塩、

25 (11) 該4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体が、
・4-(3-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

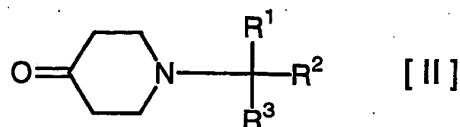
- ・ 4-(3-フルオロフェニル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、
 - ・ 4-フェニル-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、
- 5 ・ 4-フェニル-8-(1-エチルペンチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、又は
- ・ 8-デカヒドロナフタレン-2-イル-4-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オンである(1)に記載の化合物又はその塩、
- (12) (1)に記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物、
- 10 (13) (1)に記載の化合物又はその塩を有効成分とするノシセプチン受容体作動薬、
- (14) (1)に記載の化合物又はその塩を有効成分とする鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、退行性神経変性疾患治療薬、抗不安薬若しくは
- 15 抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬、低血圧治療薬、麻酔薬若しくは麻酔補助薬、睡眠障害治療薬若しくは概日リズム障害治療薬、勃起機能改善薬、気道拡張薬若しくは鎮咳薬、又は消化管機能改善薬、

(15) 一般式 [I]

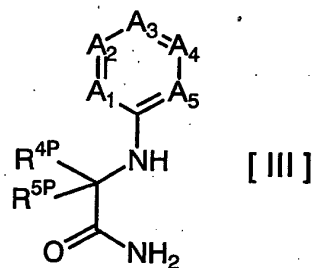


- 20 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体又はその塩の製造方法であって、

1) 一般式 [II]



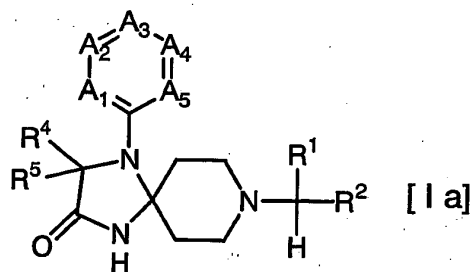
[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。] で表される化合物と、一般式 [I I I]



- 5 [式中、 R^{4P} 及び R^{5P} は、水素原子、又は保護されていてもよい水酸基若しくは保護されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基を表し、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される化合物とを、好ましくは酸の存在下、脱水縮合する工程、及び

- 2) 上記1) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、を包含する方法、
- 10

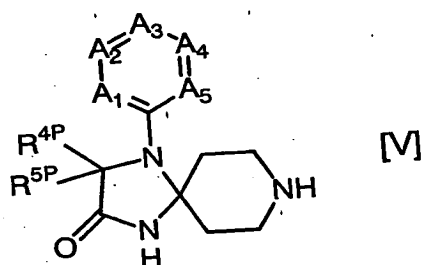
(16) 一般式 [I a]



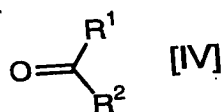
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される4-オキソイミダゾリジン-2-ースピロピペリジン誘導体又

- 15 はその塩の製造方法であって、

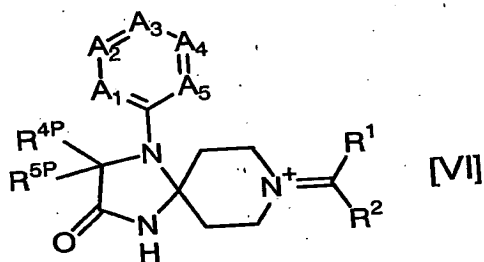
1) 一般式 [V]



[式中、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]
で表される化合物と、一般式 [I V]



- 5 [式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である。] で表される化合物とを脱水縮合し、一般式 [V I]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される化合物を得る工程、

- 10 2) 一般式 [V I] で表される化合物の窒素-炭素二重結合を還元する工程、及び
3) 上記2) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、を包含する方法、に関する。

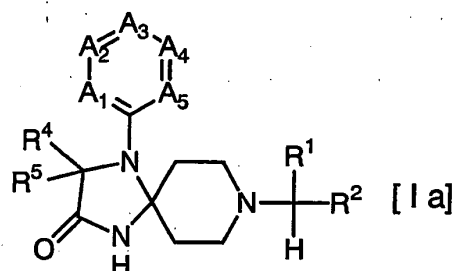
更に、本発明は、

- 15 (17) 鎮痛；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服；鎮痛作用増強；抗肥満；脳機能改善；精神分裂症治療；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療；抗不安若しくは抗うつ；尿崩症治療；多尿症治療；低血圧治療；麻酔若しくは麻酔補助；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害改善若し

くは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害；勃起機能改善；喘息などの呼吸困難時の気道拡張若しくは鎮咳；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善に適する医薬組成物の調製のための（１）に記載の化合物又はその塩の使用、

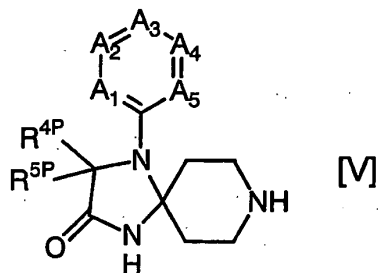
- （１８） （１）に記載の化合物又はその塩を患者に投与することを特徴とする、鎮痛方法；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服方法；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服方法；鎮痛作用増強方法；抗肥満方法；脳機能改善方法；精神分裂症治療方法；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療方法；抗不安方法若しくは抗うつ方法；尿崩症治療方法；多尿症治療方法；低血圧治療方法；麻酔方法若しくは麻酔補助方法；睡眠障害治療方法若しくは時差ぼけなどの概日リズム治療方法；勃起機能改善方法；喘息などの呼吸困難時の気道拡張方法若しくは鎮咳方法；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善方法、

（１９） 一般式 [I a]

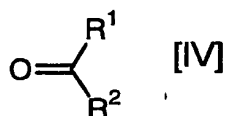


- 15 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される4-オキシイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体又はその塩の製造方法であって、

1) 一般式 [V]



- 20 [式中、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される化合物と、一般式 [I V]



〔式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である。〕で表される化合物とを、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムからなる群から選択される還元剤の存在下で還元的アルキル化反応する工程、及び

- 5 2) 上記1) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、を包含する方法、に関する。

以下、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。

- 「低級アルキル基」としては炭素数1～6のアルキル基が例示され、具体的に
- 10 はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-
- 15 メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が例示される。

- 「水酸基若しくはアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基」としては、
- 20 前記低級アルキル基中の任意の水素原子が水酸基及び／又はアミノ基で1個若しくは2個以上置換されていてもよいアルキル基が例示され、前記低級アルキル基の他、水酸基で置換されている低級アルキル基としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、
- 25 1-ヒドロキシ-イソプロピル基、2-ヒドロキシ-イソプロピル基、3-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、4-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、1-ヒドロキシイソブチル基、3-ヒドロキシイソブチル基、1-ヒドロキシ-*t*-ブチル基、5-ヒ

BEST AVAILABLE COPY

ドロキシ-*n*-ペンチル基、6-ヒドロキシ-*n*-ヘキシル基等が例示される。

一方、アミノ基で置換されている低級アルキル基としては、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-*n*-プロピル基、2-アミノ-*n*-プロピル基、3-アミノ-*n*-プロピル基、1-アミノ-イソプロ
5 ピル基、2-アミノイソプロピル基、3-アミノ-*n*-ブチル基、4-アミノ-*n*-ブチル基、1-アミノイソブチル基、3-アミノイソブチル基、1-アミノ-*t*-ブチル基、5-アミノ-*n*-ペンチル基、6-アミノ-*n*-ヘキシル基等が例示される。

「炭素数3~12の脂肪族炭素環基」としては、炭素数3~12の単環性若し
10 くは双環性の脂肪族炭素環基、又は炭素数3~12のスピロ環基等が例示され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプテニル基、シクロオクチル基、シクロオクテニル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基等の単環性脂肪族炭素環
15 基；ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル基、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプター-3-イル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクター-2-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-1-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-2-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-3-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-6-イル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イル基、ビシクロ[3. 2. 2]ノナ-2-イル基、ビシクロ[3. 2. 2]ノナ-3-イル基、ビシクロ[3. 3. 1]ノナ-2-イル基、ビシクロ[3. 3. 1]ノナ-3-イル基、ビシクロ[3. 3. 1]ノナ-9-イル基、ビシクロ[4. 2. 1]ノナ-2-イル基、ビシクロ[4. 2. 1]ノナ-3-イル基、ビシクロ[4. 3. 0]ノナ-2-イル基（ヘキサヒドロインダン）、ビシクロ[4. 3. 0]ノナ-3-イル基、ビシクロ[3. 3. 2]デカー-2-イル基、ビシクロ[3. 3. 2]デ
20 カー-3-イル基、ビシクロ[4. 2. 2]デカー-2-イル基、ビシクロ[4. 2. 2]デカー-3-イル基、ビシクロ[4. 3. 1]デカー-2-イル基、ビシクロ[4. 3. 1]デカー-3-イル基、デカヒドロナフタレン基、ビシクロ[3. 3. 3]ウンデカー-2-イル基、ビシクロ[3. 3. 3]ウンデカー-3-イル基、ビ

シクロ[4.3.2]ウンデカー-2-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカー-3-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカー-7-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカー-8-イル基等の双環性脂肪族炭素環基；スピロ[2.4]ヘプター-4-イル基、スピロ[2.5]オクター-4-イル基、スピロ[3.4]オクター-5-イル基、スピロ[3.5]ノナー-5-イル基、スピロ[4.4]ノナー-6-イル基、スピロ[4.5]デカー-1-イル基、スピロ[4.5]デカー-6-イル基、スピロ[4.5]デカー-7-イル基、スピロ[4.5]デカー-8-イル基、スピロ[5.5]ウンデカー-2-イル基、スピロ[5.5]ウンデカー-3-イル基等のスピロ環基が例示される。

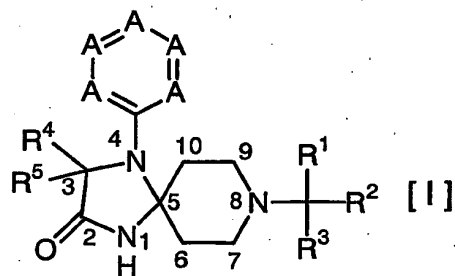
- 10 一般式[I]で表される化合物の「塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基を有する場合の酸付加塩、又はピペリジン環の窒素原子の酸付加塩が例示される。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；コハク酸、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、
15 アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式[I]で表される化合物

- 20 以下、一般式[I]で表される化合物を更に具体的に開示するため、一般式[I]において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて更に詳細に説明する。

尚、本発明においては一般式[I]で表される化合物の位置番号を下記の通りとして記載する。



- 25 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 としては、各々独立して、ハロゲン原子で置換さ

れていてもよいメチン基又は窒素原子が挙げられる。

該置換基のハロゲン原子として好ましくは、フッ素原子が挙げられる。

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 が、各々独立して窒素原子である場合、そのいずれか一個のみが窒素原子であり、且つ他のものはハロゲン原子で置換されていて

5 もよいメチン基が推奨される。

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 として好ましくは、各々独立して、ハロゲン原子で置換されていてよいメチン基が例示され、より好ましくはいずれも無置換のメチン基が推奨される。

R^1 及び R^2 としては、各々独立して、低級アルキル基を表すか、又は R^1 及び
10 R^2 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに炭素数3～12の脂肪族炭素環基を形成する。

具体的な R^1 又は R^2 として好ましくは、各々独立して、メチル基、エチル基、
n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、
n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メ
15 チルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチル
プロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メ
チルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-
ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルブチル基、
1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメ
20 チルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチル
プロピル基等が例示され、又、 R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが結合する炭
素原子とともに炭素数3～12の脂肪族炭素環基を形成するものとして好ましく
は、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル
基、デカヒドロナフタレンイル基等が例示される。

25 なかでも、 R^1 又は R^2 としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブ
チル基、n-ペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が推奨され、又、 R^1
及び R^2 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに炭素数3～12の脂
肪族炭素環基を形成するものとしてデカヒドロナフタレンイル基が推奨される。

R^3 としては、水素原子又は R^1 で例示した低級アルキル基が例示され、なか

でも水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基等が推奨される。

R^1 、 R^2 及び R^3 の好ましい組み合わせとして

- R^1 =メチル基、 R^2 =*n*-ブチル基、 R^3 =H、
- R^1 =メチル基、 R^2 =メチル基、 R^3 =*n*-ブチル基、
- 5 • R^1 =メチル基、 R^2 =2, 2-ジメチルプロピル基、 R^3 =H、
- R^1 =メチル基、 R^2 =メチル基、 R^3 =2, 2-ジメチルプロピル基、
- R^1 =エチル基、 R^2 =*n*-ブチル基、 R^3 =H、
- R^1 =エチル基、 R^2 =2, 2-ジメチルプロピル基、 R^3 =H、
- R^1 =エチル基、 R^2 =*n*-ブチル基、 R^3 =メチル基、
- 10 • R^1 =エチル基、 R^2 =2, 2-ジメチルプロピル基、 R^3 =メチル基、
- R^1 と R^2 とが一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにデカヒドロナフタレン、 R^3 =H、等が推奨される。ここで、 R^3 がHの場合、 R^1 と R^2 との置換基が入れ替わっていてもよい。又、 R^3 が水素原子以外の場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 の置換基は、互いに入れ替わっていてもよい。
- 15 R^4 、 R^5 としては、各々独立して、水素原子、又は水酸基若しくはアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基が例示される。

水酸基で置換されている低級アルキル基として好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、4-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、5-ヒドロキシ-*n*-ペンチル基、6-ヒドロキシ-*n*-ヘキシル基等が例示され、より好ましくはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基が推奨される。

アミノ基で置換されている低級アルキル基として好ましくは、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-*n*-プロピル基、2-アミノ-*n*-プロピル基、3-アミノ-*n*-プロピル基、4-アミノ-*n*-ブチル基、5-アミノ-*n*-ペンチル基、6-アミノ-*n*-ヘキシル基等が例示され、より好ましくはアミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノ-*n*-プロピル基が推奨される。

R^4 又は R^5 として特に、水素原子又は水酸基で置換されている低級アルキル

基が推奨される。

R^4 及び R^5 の組み合わせとしてより好ましくは、

・ $R^4=H$ 、 $R^5=H$ 、

・ $R^4=H$ 、 R^5 =ヒドロキシメチル基、

- 5 ・ $R^4=H$ 、 R^5 =2-ヒドロキシエチル基、が推奨される。ここで、 R^4 と R^5 の置換基が入れ替わっていても差し支えない。

一般式 [I] で表される化合物として具体的には、

- 10 ・ 4-(3-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

・ 4-(3-フルオロフェニル)-(3S又は3R)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

- 15 ・ 4-(3-フルオロフェニル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

・ 4-フェニル-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

・ 4-フェニル-8-(1-エチルペンチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、及び

- 20 ・ 8-デカヒドロナフタレン-2-イル-4-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン等が例示され、なかでも

・ 4-(3-フルオロフェニル)-(3S)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

- 25 ・ 4-(3-フルオロフェニル)-(3R)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、

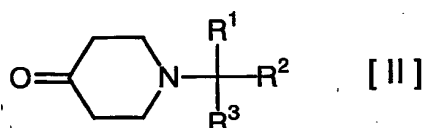
・ 4-フェニル-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オンが推奨される。

一般式 [I] で表される化合物の製造方法

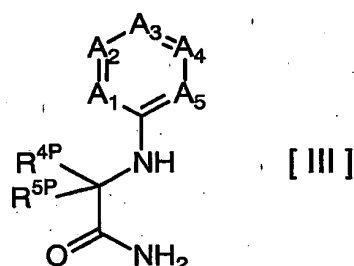
一般式 [I] で表される化合物は、例えば下記の製造方法により製造することができる。

製造方法 1

5 1) 一般式 [II]



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。] で表される化合物と、一般式 [III]



10 [式中、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]

で表される化合物とを、好ましくは酸の存在下、脱水縮合する工程、及び

2) 上記1) で得られた化合物が保護基を有する場合は、保護基を除去する工程により、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

一般式 [I] で表される化合物において、 R^4 及び／又は R^5 中に反応に関与
 15 しないアミノ基又は水酸基が存在する場合、適宜、当該アミノ基又は水酸基を各々アミノ基の保護基又は水酸基の保護基で保護して R^{4P} 及び／又は R^{5P} とした後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去して R^4 及び／又は R^5 とすることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,
 20 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メ

- トキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が例示され、好ましくはベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリチル基等が推奨される。

- 水酸基の保護基としては、例えば tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が例示され、好ましくはベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基等が推奨される。

- 15 保護基の導入は、当該保護基の種類及び目的とする一般式 [I] で表される化合物の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) (以下、「文献P」という。)] 又はそれに準じる方法に従って行うことができる。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物の両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、好ましくは酸の存在下、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

- 25 不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等が例示される。

当該酸としては、例えばカンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のスルホン酸；三フッ化ホウ素、四塩化チタン、テトラアルキル（炭素数1～8）チタネート、塩化

スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、トリアルキル（炭素数1～4）アルミニウム、トリアルコキシ（炭素数1～4）シラン、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸が例示され、好ましくはカンファースルホン酸が推奨される。

- 5 酸の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物の合計量100重量部に対し、20～300重量部が例示され、好ましくは100～200重量部が推奨される。

反応温度としては、通常、60～150℃が例示され、好ましくは100～130℃が推奨される。又、反応時間としては、通常、1時間～3日間が例示され、

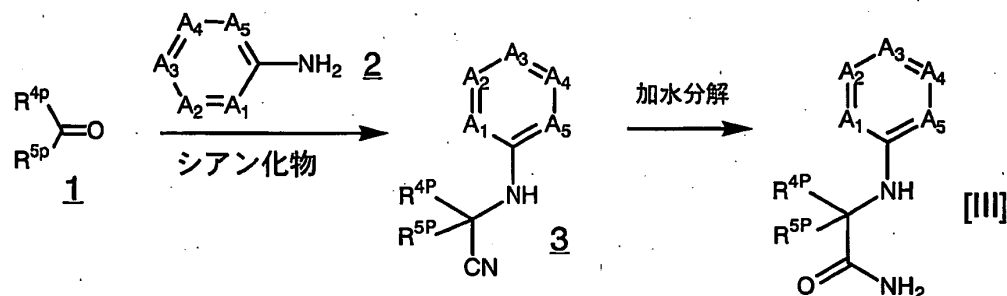
- 10 好ましくは3～24時間が推奨される。

反応終了後、生成物が保護基を有しないときはそのまま通常の処理を行い、一方、生成物が保護基を有するときはこれを除去した後通常の処理を行い、一般式 [I] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。

- 15 保護基の除去は、当該保護基の種類及び一般式 [I] で表される化合物の安定性等により異なるが、例えば文献P記載の方法又はそれに準じる方法に従って、例えば塩基を用いる加溶媒分解、すなわち等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、水酸化パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

- 20 一般式 [I I] 又は一般式 [I I I] で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法或いは以下の製造法AからDの方法又は実施例に記載した方法を適宜組み合わせて製造することができる。

製造法A



[式中、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]

本製造法は、一般式 [I I I] で表される化合物の製造法である。この方法によれば、化合物 1 にシアン化物の存在下、化合物 2 を作用させ化合物 3 とし、次いで化合物 3 のシアノ基を加水分解することにより一般式 [I I I] で表される化合物を製造することができる。

化合物 1 から化合物 3 を製造する工程は、例えば化合物 1 に、無溶媒下又は酢酸、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等若しくはその混合溶媒中、化合物 2 及びトリメチルシリルニトリル、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のシアン化物を作用させることにより行うことができる。

化合物 2 及びシアン化物の使用量としては、1 モルの化合物 1 に対し化合物 2 が 1 ～ 5 モル、シアン化物 1 ～ 5 モルが例示され、好ましくはいずれの化合物の使用量も 1 ～ 2 モルが推奨される。

反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは 0 ～ 30℃が推奨される。

反応時間としては、通常、1 時間～3 日間が例示され、好ましくは 2 ～ 24 時間が推奨される。又、上記反応は、必要に応じてルイス酸の存在下に行うことができ、当該ルイス酸としては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (I I I)、三フッ化ホウ素、塩化亜鉛等が例示される。

ルイス酸の使用量としては、化合物 1 と化合物 2 の合計量 100 重量部に対し、0.1 ～ 100 重量部が例示され、好ましくは 0.1 ～ 10 重量部が推奨される。

化合物 3 から一般式 [I I I] で表される化合物を製造する工程は、例えば化合物 3 に、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、濃硫酸、濃塩酸、リン酸等の酸を作用させてシアノ基を加水分解することにより行うことができる。

酸の使用量としては、100重量部の化合物3に対し、100～1000重量部が例示され、好ましくは100～500重量部が推奨される。

反応温度としては、通常、0～100℃が例示され、好ましくは0～30℃が推奨される。

- 5 反応時間としては、通常、1～24時間が例示され、好ましくは1～8時間が推奨される。

又、一般式 [I I I] で表される化合物は、例えばメタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、過酸化水素の存在下、無機塩基を用いて化合物3を加水分解する方法によっても得ることができる。

- 10 反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは0～30℃が推奨される。

反応時間としては、通常、1～24時間が例示され、好ましくは2～10時間が推奨される。

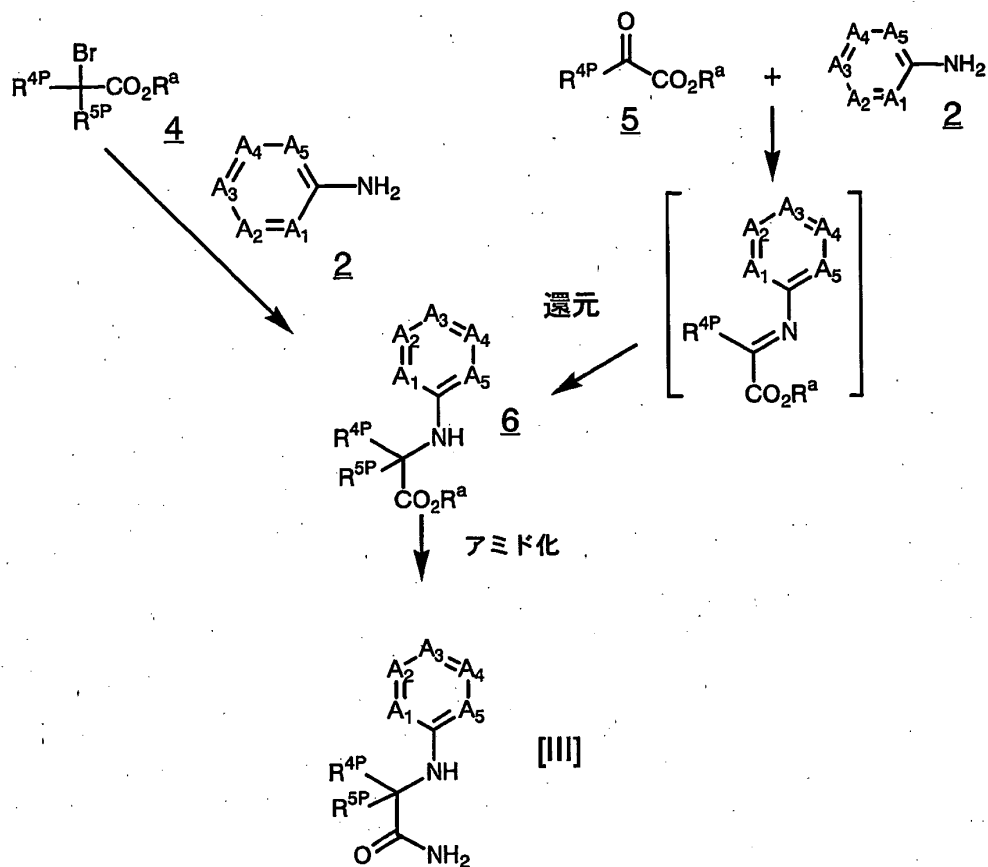
- 15 無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が例示される。

無機塩基の使用量としては、1モルの化合物3に対し、2モルから過剰モルが例示され、好ましくは2～3モルが推奨される。

又、過酸化水素の使用量としては、1モルの化合物3に対し、1.1モルから過剰モルが例示され、好ましくは2～4モルが推奨される。

- 20 尚、化合物1又は化合物2は、市販品を用いるか、或いは公知の方法若しくは実施例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法B



[式中、 R^a は、メチル基、エチル基、プロピル基等の低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{4\text{P}}$ 、 $\text{R}^{5\text{P}}$ 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]

この方法は、一般式 [I I I] で表される化合物の製造法である。この方法によれば化合物 4 に化合物 2 を作用させ化合物 6 とし、次いで化合物 6 のエステル基をアミド基に変換することにより一般式 [I I I] で表される化合物を製造することができる。

尚、化合物 6 は、化合物 5 に化合物 2 を反応させイミン中間体とし、次いで該イミン中間体を還元することによっても製造することができる（この場合、 $\text{R}^{5\text{P}} = \text{H}$ となる）。

化合物 4 から化合物 6 を製造する工程は、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド又はその混合溶媒等の溶媒中、化合物 4 に化合物 2 を作用させることにより行うことができる。

化合物 2 の使用量としては、1モルの化合物 4 に対し、1～5モルが例示され、

好ましくは1～2モルが推奨される。

反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは室温から反応に用いる溶媒の沸点が推奨される。

反応時間としては、通常、1～24時間が例示され、好ましくは3～15時間が推奨される。

又、上記反応は、必要に応じて塩基の存在下に行うことができ、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が例示される。

10 当該塩基の使用量としては、1モルの化合物4に対し、2モルから過剰モルが例示され、好ましくは2～3モルが推奨される。

化合物6から一般式 [I I I] で表される化合物を製造する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、トルエン等又はその混合溶媒中、化合物6に過剰のアンモニア水を作用させることにより行うことができる。

15 反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは0～30℃が例示される。

反応時間としては、通常、1時間～2日間が例示され、好ましくは1～8時間が推奨される。

20 化合物5から化合物6を製造する工程は、例えばトルエン、ベンゼン等の溶媒中、触媒量のカンファースルホン酸、トルエンスルホン酸等の酸存在下、化合物5に化合物2を作用させることによりイミン中間体とした後、該イミン中間体を単離後又は単離することなく還元することにより行うことができる。

化合物2の使用量としては、1モルの化合物5に対し1～10モルが例示され、好ましくは1～2モルが推奨される。

25 イミン中間体を生成させる際の反応温度としては、反応に用いる溶媒の沸点が好ましく、生成してくる水をディーン-スターク水分離器等を用いて除去することが好ましい。

反応時間としては、通常、1時間～3日間が例示され、好ましくは5～15時間が推奨される。

- イミン中間体の還元反応は、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いる還元反応、又は水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる
- 5 接触還元反応により行うことができる。

水素化金属錯体を用いる還元反応の場合、還元剤の使用量としては、通常、1モルのイミン中間体に対し、1モルから過剰モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

- 当該還元反応においては、還元剤の種類により適宜、溶媒としてメタノール、
- 10 エタノール等のアルコール類；ジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等又はその
- 15 混合溶媒を用いることができる。

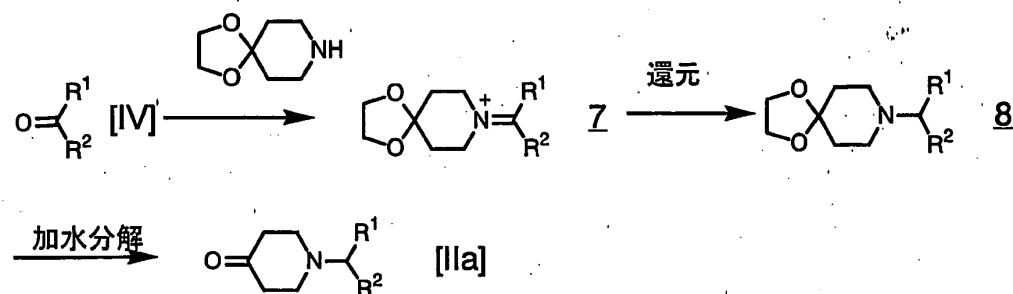
反応温度としては、通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が推奨される。

反応時間としては、通常、5分間～7日間が例示され、好ましくは1～6時間が推奨される。

- 20 尚、接触還元反応における水素圧としては、通常、常圧から5気圧が例示され、又、触媒の使用量としては、100重量部の化合物5に対し、通常、1～100重量部が例示され、好ましくは1～10重量部が推奨される。

- 尚、化合物4又は化合物5は、市販品を用いるか、或いは公知の方法若しくは
- 25 実施例に記載した方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法C



[式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である。]

本製造法は、一般式 [I I a] で表される化合物（即ち、一般式 [I I] における $\text{R}^3=\text{H}$ の化合物）の製造法である。この方法によれば、一般式 [I V] で表される化合物に 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンを反応させ化合物 7 とし、次いで化合物 7 を還元して化合物 8 とした後、化合物 8 中のケタールを加水分解することにより一般式 [I I a] で表される化合物を得ることができる。

一般式 [I V] で表される化合物と 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンとの反応は、通常、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンを少過剰モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が例示される。

反応温度としては、通常、 0°C から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ が推奨される。

反応時間としては、通常、5 分間～48 時間が例示され、好ましくは 10 分間～24 時間が推奨される。

上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて化合物 7 を単離し、以後の還元反応に付することができる。

当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いる還元反応、又は水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元反応
5 により行うことができる。

特に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミンを還元する還元剤を用いる場合、化合物7を単離せず、そのまま還元反応に付すことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量としては、通常、
10 1モルの化合物7に対し、1モルから過剰モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコール類；ジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。
15

反応温度としては、通常、 -20°C ～ 100°C が例示され、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ が推奨される。
20

反応時間としては、通常、5分間～7日間が例示され、好ましくは1～6時間が推奨される。

尚、接触還元反応における水素圧としては、通常、常圧～5気圧が例示され、好ましくは常圧が推奨される。又、触媒の使用量は、100重量部の化合物7に対して、通常、1～100重量部が例示され、好ましくは1～10重量部が推奨される。
25

化合物8から一般式〔I I〕で表される化合物を製造する工程は、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、水等の溶媒中、過剰量の塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、シュウ酸等の酸を化合物8に作用させることにより行うこと

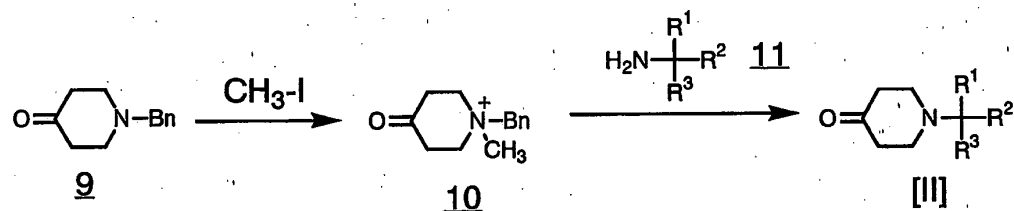
ができる。

反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは室温から反応に用いる溶媒の沸点が推奨される。

反応温度としては、通常、1～24時間が例示され、好ましくは1～8時間が推奨される。

尚、一般式 [I V] で表される化合物は、汎用的な市販品を用いるか、又は公知の方法（例えば「Comprehensive Organic Transformation」、第2版、Richard C, Larock編、Wiley-VCH社出版、1999年、1205～1261頁）、若しくはこれに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法D



[式中、Bnは、ベンジル基を表す。R¹、R²及びR³は、前記に同じである。

15]

この方法は、一般式 [I I] で表される化合物において、R¹、R²及びR³が、いずれもアルキル基である場合においても有効な製造方法であり、特開2000-128879号公報に記載の方法に準じて行うことができる。即ち、市販のベンジルピペリドン9とヨウ化メチルとを反応させて化合物10を得た後、化合物10を、無機塩類の存在下で化合物11と反応させることにより一般式 [I I] で表される化合物とする。

化合物10と化合物11との反応において、化合物11の使用量としては、1モルの化合物10に対し、0.9～1.5モルが例示され、好ましくは1.1～1.2モルが推奨される。

25 使用できる無機塩類としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物10に対し、無機塩類1.

0～2.0モルが例示され、好ましくは1.2～1.5モルが推奨される。

反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは50～120℃が推奨される。

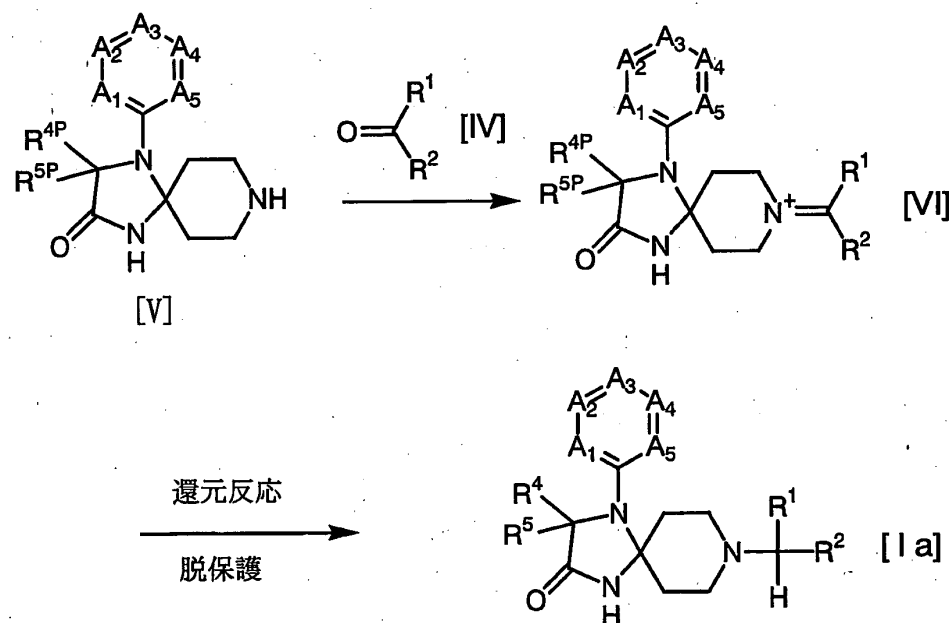
当該反応は、反応溶媒中で行われ、具体的な反応溶媒としては、メタノール、

5 エタノール等の低級アルコール等が例示される。

尚、化合物11は、市販品を使用できるほか、Organic Synthesis IV巻、910頁、J. Med. Chem.、1981年、24巻、1429頁、Org. React.、1969年、17巻、313頁等に記載の方法により調製可能である。

10

製造方法2



[式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^{4P}、R^{5P}、A₁、A₂、A₃、A₄及びA₅は、前記と同義である。]

15 製造方法2は、

2-1) 一般式[V]で表される化合物と、一般式[IV]で表される化合物とを脱水縮合し、一般式[VI]で表される化合物とする工程、

2-2) 一般式[VI]で表される化合物の窒素-炭素二重結合を還元する工程、

及び、

2-3) 上記2-2) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、により一般式 [I a] で表される化合物を製造する方法である。

一般式 [V] で表される化合物と一般式 [I V] で表される化合物との縮合反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用い、攪拌下で混合することにより行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度としては、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点が例示され、好ましくは20～100℃が推奨される。

反応時間としては、通常、5分間～48時間が例示され、好ましくは10分間～24時間が推奨される。

一般式 [V I] で表される化合物の還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いる還元反応、又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元反応により行うことができる。

還元反応に使用できる溶媒としては、前記縮合反応で用いられる溶媒と同じものが適用できる。又、前記縮合反応で得られた一般式 [V I] で表される化合物を単離した後に還元反応を行ってよく、前記縮合反応後の反応溶液をそのまま還元反応に付してもよい。

更に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミン・エナミンを還元する還元剤を用いる場合、一般式 [V I] で表される化合物を単離せずそのまま還元反応に付すことができ、又、前記縮

合反応の際、優先的にイミン・エナミンを還元する還元剤の存在下で縮合反応を行うことにより、ワンポット (one pot) で目的物を得ることができる (以下、この反応を「還元的アルキル化反応」ということがある)。

- 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量としては、通常、
5 一般式 [V I] で表される化合物 1 モルに対し、1 モルから過剰モルが例示され、好ましくは 1 ~ 5 モルが推奨される。

還元反応の反応温度としては、通常、 -20°C ~ 100°C が例示され、好ましくは 0°C ~ 30°C が推奨される。

- 反応時間としては、通常、5 分間 ~ 7 日間が例示され、好ましくは 1 ~ 6 時間
10 が推奨される。

尚、接触還元における水素圧としては、通常、常圧から 5 気圧が例示され、好ましくは、常圧が推奨される。又、触媒の使用量としては、一般式 [V I] で表される化合物 100 重量部に対して、通常、1 ~ 100 重量部が例示され、好ましくは 1 ~ 10 重量部が推奨される。

- 15 反応終了後に生成物が保護基を有する場合は、「文献 P」に記載の方法等により保護基の脱保護を行い、一般式 [I a] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。

- 尚、一般式 [V] で表される化合物は、国際公開 WO 00 / 3 4 2 8 0 号パンフレットに記載のものを使用できるほか、一般式 [I I I] で表される化合物と
20 市販の Boc-ピペリドンとを製造方法 1 に準じて反応させた後、Boc 基を除去することにより得ることができる。

上記方法により得られた一般式 [I] 又は一般式 [I a] で表される化合物の粗生成物は、従来公知の方法により精製することができる。

- 精製は、例えば、シリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂またはイオン交換樹脂を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマト
25 グラフィー、溶媒抽出又は再結晶、再沈澱等の分離手段を単独又は適宜組み合わせるにより、達成される。

更に、一般式 [I] の化合物がラセミ体等である場合、従来公知の方法に準じた分離方法、例えば、光学活性カラムによる分離、再結晶、光学分割剤を用いた

結晶化等によりそれらを分離することができる。

本発明の一般式〔I〕で表される化合物は、その置換基の態様によって光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式〔I〕の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。又、本発明の化合物の種々の結晶、水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に属する。

一般式〔I〕で表される化合物の薬理活性

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

薬理試験例1（ノシセプチン受容体結合実験）

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードするcDNAを発現ベクターpCR3（Invitrogen社製）に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次にpCR3/ORL1をトランスフェクタム（Nippongene社製）を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株（CHO/ORL1細胞）を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。

膜画分11μg、50pM [125 I] Tyr¹⁴-ノシセプチン（Amersham社製）、1mg 小麦胚アグルチニン被覆ビーズ[Wheatgerm agglutinin SPA beads]（PVTベースのもの；Amersham社製）及び被験化合物をNC バッファー（50mM Hepes、10mM塩化ナトリウム、1mM塩化マグネシウム、2.5mM塩化カルシウム、0.1%BSA、0.025%バシトラシン、pH7.4）に懸濁し、37℃で60分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、様々な濃度の本発明化合物による [125 I] Tyr¹⁴-ノシセプチン結合の50%阻害濃度（IC₅₀値）で表した。その結果を表1に示す。数値が小さいほど、被験化合物が受容体へ結合しやすいことを表す。

表1.

| 被験化合物 | IC ₅₀ (nM) |
|-------------|-----------------------|
| 実施例 1 (3S*) | 0.49 |
| 実施例 1 (3R*) | 1.20 |
| 実施例 2 | 0.20 |
| 実施例 3 | 0.27 |
| 実施例 4 | 2.20 |
| 実施例 5 | 0.35 |

薬理試験例 2 (ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する作用)

- ノシセプチン受容体 ORL1 を安定発現した CHO 細胞を用いて、ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1
- 5 細胞より調製した膜画分、50 nM ノシセプチン、200 pM GTP γ [³⁵S] (NEN 社製)、1.5 mg 小麦胚アグルチニン被覆ビーズ [Wheat germ agglutinin SPA beads] (PVT ベースのもの; Amersham 社製) 及び被験化合物を GDP バッファー (20 mM HEPES、100 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化マグネシウム、1 mM EDTA、5 μ M GDP、pH 7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。本発明化合物による G 蛋白質活性化は、様々な濃度の本発明化合物による GTP γ [³⁵S] 結合の増加を 1 μ M のノシセ
- 10 プチンによる増加と比較し、その 50% の活性化を誘導する濃度 (EC₅₀ 値) で表した。その結果を表 2 に示す。このことから本発明化合物は、ノシセプチン
- 15 受容体作動薬活性を有することが示された。

表 2.

| 被検化合物 | EC ₅₀ (nM) |
|-------------|-----------------------|
| 実施例 1 (3S*) | 3.0 |
| 実施例 1 (3R*) | 4.4 |
| 実施例 2 | 1.2 |
| 実施例 3 | 3.5 |
| 実施例 4 | 89.0 |
| 実施例 5 | 3.8 |

このことから、一般式 [I] で表される化合物は、ノシセプチン受容体の作動薬として作用し、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モル

ヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬として有用である。

更に、一般式〔I〕で表される化合物は、ノシセプチン受容体の作動薬活性を有することから、ノシセプチン受容体作動薬としての使用に加えて、例えば作動薬又は拮抗薬活性をスクリーニングする際の指標化合物としても使用することができる。

一般式〔I〕で表される化合物を含有する医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬等として供することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される担体を加えて、医薬組成物として各種製剤化の後、投与することも可能である。その際の担体としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、デンプン、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピ

ルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、二酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、無水りん酸カルシウム、硫酸カルシウム、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、ラノリン、ワセリン、植物油、硬化ヒマシ油、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、グリセリン、水等が挙げられる。

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又はシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。又、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの医薬組成物は、本発明の化合物を全組成物の1.0～99.9重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、薬剤学的に許容される担体を0.1～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有してもよい。これらの組成物は、治療上有効な他の化合物を含んでもよい。

本発明の化合物を、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳

薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬等として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、
0.01~20mg/kgを1~数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002~10mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何
10 ら限定されるものではない。尚、 $^1\text{H-NMR}$ は、いずれも試料を CDCl_3 に溶解し、テトラメチルシランを標準物質として300MHzにて測定した。

製造例1

1-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)ピペリジン-4-オンの製造

15 1) ヨード化1-ベンジル-1-メチル-4-オキソピペリジニウム

1-ベンジル-4-ピペリドン9.79mlにヨウ化メチル16.5mlを加え室温にて16時間攪拌した。得られた黄色の懸濁液にエーテル約10mlを加え黄色固体を濾別した。得られた黄色固体をエーテルで洗浄後乾燥し、表題化合物13.42gを黄色粉末として得た。

20 2) 1-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)ピペリジン-4-オン

tert-オクチルアミン1.20mlにエタノール10ml、炭酸カリウム580mgの水溶液10ml及びヨード化1-ベンジル-1-メチル-4-オキソピペリジニウム3.31gを順次加え、100℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、エタノールを減圧下留去し、得られた溶液を水で希釈後クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）にて分離精製し、表題化合物500mgを無色油状物として得た。

製造例 2

4- {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]オキシ} - (2S*又は2R*) -
2-[(3-フルオロフェニル) アミノ]ブタナミドの製造

1) (2S*又は2R*) - 2-[(3-フルオロフェニル) アミノ] - 4-ヒド
5 ロキシブタナミド

3-フルオロアニリン1.93ml、 α -ブromo- γ -ブチロラクトン4.6
0mlおよび炭酸ナトリウム4.24gのジメチルホルムアミド溶液(20ml
)を80℃にて15時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、水で希釈し、エ
ーテルで抽出した。エーテル抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留
10 去し、粗3-[(3-フルオロフェニル) アミノ]ジヒドロフラン-2 (3H) -
オン4.64gを淡黄色油状物として得た。

上記化合物4.64gを濃アンモニア水15ml及びトルエン60mlに溶解
し、該溶液を室温にて12時間攪拌した。この反応溶液を減圧下濃縮し、粗2-
[(3-フルオロフェニル) アミノ] - 4-ヒドロキシブタナミド4.74gを淡
15 黄色油状物として得た。この粗生成物3.68gをシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (クロロホルム/メタノール=50/4) にて分離精製し、表題化合物
の混合物2.32gを黄色油状物として得た。

上記混合物1.05gをCHIRALPAK-AD (ダイソー社製) を用いて
高速液体クロマトグラフィー [イソプロパノール/ヘキサン/ジイソプロピルア
20 ミン=1/4/0.01、流速15ml/min] で分離精製し、高極性画分よ
り便宜上表題化合物の3S*体554mg (光学純度87% ee)、低極性画分
より便宜上表題化合物の3R*体461mg (光学純度94% ee) をそれぞれ
白色固体として得た。それぞれを酢酸エチル-クロロホルムより再結晶すること
により3S*体554mg (光学純度87% ee) より3S*体343mg (光
25 学純度99% ee)、3R*体461mg (光学純度94% ee) より3R*体3
66mg (光学純度99% ee) をそれぞれ無色針状晶として得た。ここでS*
及びR*は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。
尚、ee は、「エナンチオメリックエクセス (enantiomeric ex
cess)」の略である。

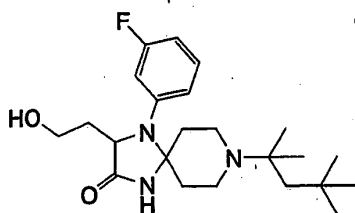
2) 4- {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]オキシ} - (2S*又は2R*)
)-2-[(3-フルオロフェニル) アミノ]ブタナミド

(2S*) - 2-[(3-フルオロフェニル) アミノ] - 4-ヒドロキシブタナ
ミド 300mg、tert-ブチル (ジフェニル) シリル クロリド 0.44ml 及
5 びイミダゾール 241mg のジメチルホルムアミド溶液 (3ml) を室温にて3
日間攪拌した。得られた反応溶液を水で希釈した後、エーテルで抽出した。エー
テル抽出液を、水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて分離精製し表題化合物 (10
2S*) 681mg を無色油状物として得た。

又、(2R*) - 2-[(3-フルオロフェニル) アミノ] - 4-ヒドロキシブ
タナミド 300mg を用いて同じ方法により表題化合物 (2R*) 642mg を
無色油状物として得た。

15 実施例 1

4- (3-フルオロフェニル) - (3S*又は3R*) - 3- (2-ヒドロキシ
エチル) - 8- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) - 1, 4, 8-トリア
ザスピロ[4, 5]デカン-2-オンの製造



20 1) 3- ((2S*又は2R*) - 2- {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]
オキシ} エチル) - 4- (3-フルオロフェニル) - 8- (1, 1, 3, 3-テ
トラメチルブチル) - 1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン

4- {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]オキシ} - (2S*) - 2-[(3-
フルオロフェニル) アミノ]ブタナミド 248mg、1- (1, 1, 3, 3-
25 -テトラメチルブチル) ピペリジン-4-オン 106mg およびカンファースル
ホン酸 128mg の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (5ml) をディーン スター

ク装置を用いて14時間加熱還流し脱水反応を行った。反応溶液を室温に冷却後、クロロホルムで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した水溶液をクロロホルムで抽出し、先のクロロホルム抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物（2 S*）176mgを無色油状物として得た。

又、4- { [tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシ } - (2 R*) - 2- [(3-フルオロフェニル) アミノ] ブタナミド 248mgを用いて同じ方法により表題化合物（2 R*）146mgを無色油状物として得た。

2) 4- (3-フルオロフェニル) - (3 S*又は3 R*) - 3- (2-ヒドロキシエチル) - 8- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) - 1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン

1) で得られた 3- ((2 S*) - 2- { [tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシ } エチル) - 4- (3-フルオロフェニル) - 8- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) - 1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン 162mg のテトラヒドロフラン溶液 (1ml) に 1M テトロブチルアンモニウム フルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (1ml) を加え 30 分間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶かし水で洗浄した。この洗浄水をクロロホルムで抽出し、先のクロロホルム抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて分離精製し表題化合物（2 S*）31mgを無色固体として得た。

又、3- ((2 R*) - 2- { [tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシ } エチル) - 4- (3-フルオロフェニル) - 8- (1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) - 1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン 136mgを用いて同じ方法により表題化合物（2 R*）47mgを無色固体として得た。

(3 R体)

¹H-NMR: 1.00 (9H, s), 1.09 (6H, s), 1.04 (2H, s), 1.45 (1H, br), 1.78-1.97 (2H, m), 1.99-

2. 11 (2H, m)、2. 12-2. 26 (2H, m)、2. 37-2. 48
(1H, m)、3. 02-3. 20 (2H, m)、3. 54-3. 60 (1H,
m)、3. 77-3. 83 (2H, m)、4. 36 (1H, dd, $j=2.9$,
8.0 Hz)、6. 68-6. 81 (3H, m)、7. 20-7. 29 (1H,
5 m)、7. 61 (1H, brs)

EI-MS (+20 eV) : 406. 4

(3S体)

1H-NMR : 1. 00 (9H, s)、1. 09 (6H, s)、1. 04 (2H,
s)、1. 45 (1H, br)、1. 78-1. 97 (2H, m)、1. 99-
10 2. 11 (2H, m)、2. 12-2. 26 (2H, m)、2. 37-2. 48
(1H, m)、3. 02-3. 20 (2H, m)、3. 54-3. 60 (1H,
m)、3. 77-3. 83 (2H, m)、4. 36 (1H, dd, $j=2.9$,
8.0 Hz)、6. 68-6. 81 (3H, m)、7. 20-7. 29 (1H,
m)、7. 61 (1H, brs)

15 EI-MS (+20 eV) : 406. 4

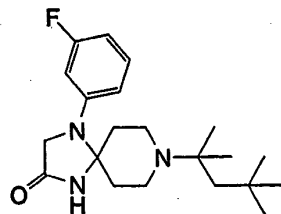
製造例3

2-[(3-フルオロフェニル) アミノ]アセトアミドの製造

3-フルオロアニリン1. 45ml及び2-ブロモアセトアミド1. 37gの
20 エタノール溶液 (50ml) を24時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、
減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶かし1規定水酸化ナトリウム
水溶液で洗浄した。この洗浄した水溶液をクロロホルムで抽出し、先のクロロホ
ルム抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1
25 00/3) にて分離精製し、表題化合物1. 03gを単黄色固体として得た。

実施例2

4-(3-フルオロフェニル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)- -1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オンの製造



- 実施例 1 で用いた 4 - {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]オキシ} - (2 S*) - 2 - [(3-フルオロフェニル) アミノ]ブタナミドの代わりに製造例 3 で得た 2 - [(3-フルオロフェニル) アミノ]アセトアミドを用いるほかは実施例 1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR : 1. 03 (9H, s), 1. 12 (6H, s), 1. 44 (2H, s), 1. 53-1. 64 (2H, m), 2. 12-2. 25 (2H, m), 2. 69-2. 82 (2H, m), 3. 16-3. 26 (2H, m), 3. 92- (2H, s), 6. 47-6. 58 (3H, m) 7. 15-7. 24 (1H, m)
- 10 EI-MS (+20 eV) : 362. 2

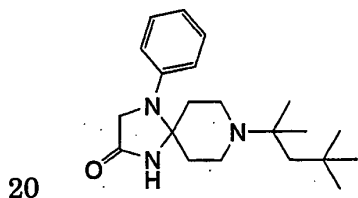
製造例 4

2-アニリノアセトアミドの製造

- 製造例 3 で用いた 3-フルオロアニリンの代わりにアニリンを用いる他は製造例 3 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

実施例 3

4-フェニル-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オンの製造



- 実施例 1 で用いた 4 - {[tert-ブチル (ジフェニル) シリル]オキシ} - (2 S*) - 2 - [(3-フルオロフェニル) アミノ]ブタナミドの代わりに製造例 4 で得た 2-アニリノアセトアミドを用いる他は実施例 1 と同様の方法により反

応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 1.05 (9H, s)、1.12 (6H, s)、1.44 (2H, s)、1.53–1.63 (2H, m)、2.12–2.25 (2H, m)、2.65–2.78 (2H, dt)、3.12–3.22 (2H, m)、3.95 (2H, s)、6.81–6.89 (3H, m)、7.17–7.34 (3H, m)

EI-MS: 344.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

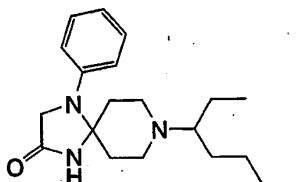
製造例 5

10 1-(1-エチルペンチル)ピペリジン-4-オンの製造

製造例 1 の 2) で用いた tert-オクチルアミンの代わりに 3-アミノヘプタンを用いる他は製造例 1 の 2) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 実施例 4

4-フェニル-8-(1-エチルペンチル)-1,4,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-2-オンの製造



実施例 1 で用いた 1-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)ピペリジン-4-オンの代わりに製造例 5 で得た 1-(1-エチルペンチル)ピペリジン-4-オンを用い、又、4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-(2S*)-2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ブタナミドの替わりに製造例 4 で得た 2-アニリノアセトアミドを用いるほかは実施例 1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

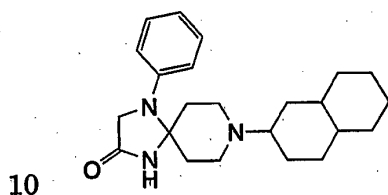
$^1\text{H-NMR}$: 0.94 (6H, t)、1.22–1.41 (6H, m)、1.41–1.55 (2H, m)、1.55–1.65 (2H, m)、2.27–2.

3.7 (1H, m)、2.38-2.52 (2H, m)、2.63-2.77 (2H, m)、2.77-2.89 (2H, m)、3.97- (2H, s)、6.82-6.92 (3H, m)、7.25-7.33 (2H, m)、7.70 (1H, brs)

5 EI-MS: 330.2 [M+H]⁺

実施例 5

8-デカヒドロナフタレン-2-イル-4-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2-オンの製造



製造例4で得た4-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2-オン (121mg) 及び市販の2-デカロン (0.20ml) のメタノール溶液 (5ml) 中に水素化シアノホウ素ナトリウム (52mg) を加え、室温で5時間攪拌した。次いで反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
15 を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム/メタノール=50/1) にて分離精製し、表題化合物26mgを淡黄色固体として得た。

1H-NMR: 0.80-2.07 (18H, m)、2.33-2.47 (3H, m)、2.63-2.75 (2H, m)、2.96-3.05 (2H, m)、3.98 (2H, s)、6.84-6.93 (3H, m)、7.25-7.35 (2H, m)、8.00-8.10 (1H, m)

EI-MS: 368 [M+H]⁺

25 製剤例 1

実施例2の化合物20.0g、乳糖417g、結晶セルロース80g及び部分

アルファー化デンプン 80 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム 3.0 g を加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径 7.0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

一錠 (150 mg) あたりの含有量

- 5 実施例 2 の化合物 5.0 mg
- 乳糖 104.25 mg
- 結晶セルロース 20.0 mg
- 部分アルファー化デンプン 20.0 mg
- ステアリン酸マグネシウム 0.75 mg

10

製剤例 2

- ヒドロキシプロピルセルロース 2910 10.8 g 及びポリエチレングリコール 6000 2.1 g を精製水 172.5 g に溶解した後、二酸化チタン 2.1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤 250
- 15 0 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレーコーティングし、重量 155 mg のフィルムコート錠を得た。

一錠 (155 mg) あたりの含有量

- 製剤例 1 の錠剤 150 mg
- ヒドロキシプロピルセルロース 2910 3.6 mg
- 20 ポリエチレングリコール 6000 0.7 mg
- 二酸化チタン 0.7 mg

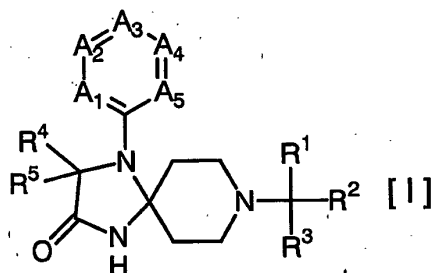
産業上の利用可能性

- 本発明の化合物は、ノシセプチン受容体に対して高い親和性を有することによりノシセプチン受容体に対して作動薬として作用し、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬；脳機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗不安薬若しくは抗うつ薬；尿崩症治療薬；多尿症治療薬；低血圧治療薬；麻酔薬若しくは麻酔補助薬；
- 25

不眠、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などに代表される睡眠障害治療薬若しくは時差ぼけなどの概日リズム睡眠障害治療薬；勃起機能改善薬；喘息などの呼吸困難時の気道拡張薬若しくは鎮咳薬；又は消化管運動の低下時の消化管機能改善薬等として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



5 [式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、各々独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基又は窒素原子を表し；

R^1 及び R^2 は、各々独立して、低級アルキル基を表すか、又は R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに炭素数3～12の脂肪族炭素環基を形成し；

R^3 は、水素原子又は低級アルキル基を表し；

10 R^4 及び R^5 は、各々独立して、水素原子、又は水酸基若しくはアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表す。]で表される4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体又はその塩。

2. A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 が、各々独立して、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチン基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

15 3. A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 が、無置換のメチン基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

4. R^1 がメチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2,2-ジメチルプロピル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

20 5. R^1 がエチル基であり、且つ R^2 がn-ブチル基又は2,2-ジメチルプロピル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

6. R^3 が、水素原子又はメチル基である請求項4又は請求項5に記載の化合物又はその塩。

7. R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する炭素原子とともにデカヒドロナフタレンを形成し、且つ R^3 が水素原子である請求項1に記載の化

物又はその塩。

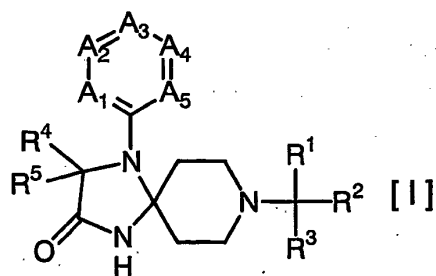
8. R^4 及び R^5 がいずれも水素原子である請求項1に記載の化合物又はその塩。

9. R^4 又は R^5 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基で置換されている低級アルキル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

10. R^4 又は R^5 における低級アルキル基が、メチル基又はエチル基である請求項9に記載の化合物又はその塩。

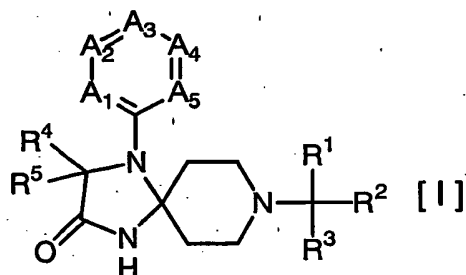
11. 該4-オキソイミダゾリジン-2-スピロピペリジン誘導体が、
 ・4-(3-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、
 ・4-(3-フルオロフェニル)-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、
 ・4-フェニル-8-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、
 ・4-フェニル-8-(1-エチルペンチル)-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オン、又は
 ・8-デカヒドロナフタレン-2-イル-4-フェニル-1, 4, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-2-オンである請求項1に記載の化合物又はその塩。

12. 一般式 [I]



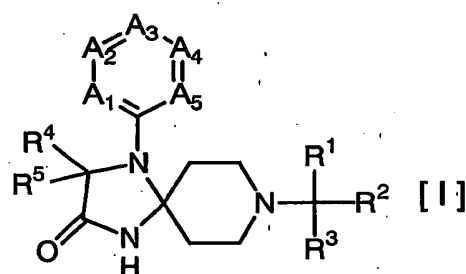
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

13. 一般式 [I]



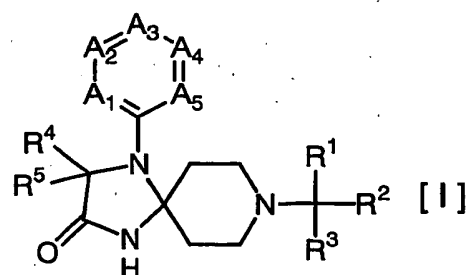
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物又はその塩を有効成分とするノシセプチン受容体作動薬。

5 14. 一般式 [I]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される化合物又はその塩を有効成分とする鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、退行性神経変性疾患治療薬、抗不安薬若しくは抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬、低血圧治療薬、麻酔薬若しくは麻酔補助薬、睡眠障害治療薬若しくは概日リズム障害治療薬、勃起機能改善薬、気道拡張薬若しくは鎮咳薬、又は消化管機能改善薬。

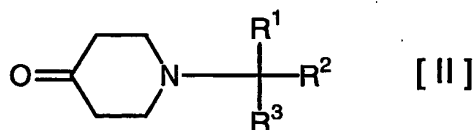
15 15. 一般式 [I]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される4-オキシイミダゾリジン-2-スビ

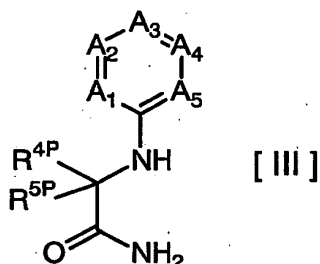
ロピペリジン誘導体又はその塩の製造方法であって、

1) 一般式 [I I]



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である。] で表される化合物と、一般

5 式 [I I I]

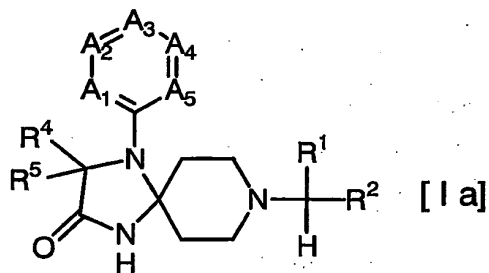


[式中、 R^{4P} 及び R^{5P} は、水素原子、又は保護されていてもよい水酸基若しくは保護されていてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基を表し、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。] で表される化合物とを脱水

10 縮合する工程、及び

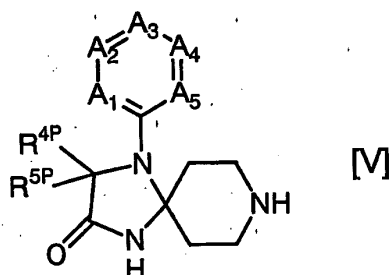
2) 上記1) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、を包含する方法。

16. 一般式 [I a]

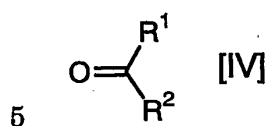


15 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、請求項1に記載のものと同義である。] で表される4-オキソイミダゾリジン-2-ススピロピペリジン誘導体又はその塩の製造方法であって、

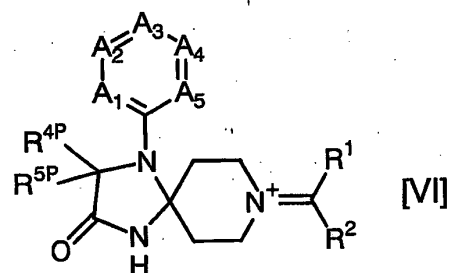
1) 一般式 [V]



[式中、 R^{4P} 及び R^{5P} は、請求項15に記載のものと同義である。 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]で表される化合物と、一般式 [IV]



[式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である。]で表される化合物とを脱水縮合し、一般式 [VI]



10 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 及び A_5 は、前記と同義である。]で表される化合物を得る工程、

2) 一般式 [VI] で表される化合物の窒素-炭素二重結合を還元する工程、及び、

3) 上記2) で得られた化合物が保護基を有する場合は、該保護基を除去する工程、を包含する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 3/04, 7/12, 11/06,
11/08, 11/14, 15/10, 23/00, 25/04, 25/16, 25/18, 25/20,
25/22, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 3/04, 7/12, 11/06,
11/08, 11/14, 15/10, 23/00, 25/04, 25/16, 25/18, 25/20,
25/22, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), WPI/L(DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | WO 00/34280 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 June, 2000 (15.06.00), Claims; compounds stated in examples 11 to 14; production process A described from page 52, line 1 to page 52, line 17; production process 2 described from page 44, line 29 to page 47, line 25 & AU 1682400 A | 1-16 |
| Y | JP 1-207291 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 1989 (21.08.89), All pages (Family: none) | 1-16 |
| Y | JP 2000-169476 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 2000 (20.06.00), Claims (Family: none) | 1-16 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 October, 2002 (07.10.02)

Date of mailing of the international search report
29 October, 2002 (29.10.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.


INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07292

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | US 6043366 A (Hoffman-La Roche Inc.), 28 March, 2000 (28.03.00), Claims & EP 921125 A1 & JP 11-228575 A | 1-16 |
| Y | EP 997464 A1 (Pfizer Inc.), 07 October, 1999 (07.10.99), Claims & JP 12-128879 A | 1-16 |
| P, Y | WO 01/96337 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 2001 (20.12.01), All pages (Family: none) | 1-16 |

| | | |
|--|---|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 3/04, 7/12, 11/06, 11/08, 11/14, 15/10, 23/00, 25/04, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 3/04, 7/12, 11/06, 11/08, 11/14, 15/10, 23/00, 25/04, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/36, 43/00 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | WO 00/34280 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2000.06.15 請求の範囲、実施例 11~14 に記載の化合物、第 52 頁第 1 行~ 第 54 頁第 17 行に記載の製造法 A、第 44 頁第 29 行~第 47 頁 第 25 行に記載の製造法 2 等を参照。 &AU 1682400 A | 1-16 |
| Y | JP 1-207291 A (武田薬品工業株式会社) 1989.08.21 全頁を参照。 (ファミリーなし) | 1-16 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 07.10.02 | 国際調査報告の発送日 29.10.02 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 榊原 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3450 | 4P 3040  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | JP 2000-169476 A (萬有製薬株式会社) 2000.06.20 請求の範囲等を参照。 (ファミリーなし) | 1-16 |
| Y | US 6043366 A (HOFFMAN-LA ROCHE INC.) 2000.03.28 請求の範囲等を参照。 &EP 921125 A1 &JP 11-228575 A | 1-16 |
| Y | EP 997464 A1 (PFIZER INC.) 1999.10.07 請求の範囲等を参照。 &JP 12-128879 A | 1-16 |
| PY | WO 01/96337 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.12.20 全頁を参照。 (ファミリーなし) | 1-16 |